RIFADINE® (AVENTIS) VII E 2

Dénomination:
RIFADINE® 150
RIFADINE® 300
RIFADINE® 600, I.V.
(rifampicine)
Titulaire des enregistrements:
Aventis Pharma s.a., boulevard de la Plaine 9, 1050 Bruxelles.
Fabricant:
Gruppo Lepetit S.p.A., I - 03012 Anagni.
Composition:
Rifadine 150.
Rifampicinum 150 mg — Magnesii stearas — Maydis amylum — Erythrosinum — Indigotin. — Titani dioxyd. — Gelatina pro capsula una.
Rifadine 300.
Rifampicinum 300 mg — Magnesii stearas — Maydis amylum — Erythrosinum — Indigotin. — Titani dioxyd. — Gelatina pro capsula una.
Rifadine 600 I.V.
Lyophilisat.: Rifampicinum — Natr. formald. sulfoxylas — Natr. hydroxydum. Solvens: Polysorbatum 81 — Aqua ad iniectabilia.
Formes, voies d'administration et conditionnements:
Rifadine 150: boîte de 100 gélules à 150 mg sous blister.
Rifadine 300: boîte de 50 gélules à 300 mg sous blister.
Rifadine 600 I.V.: chaque flacon contient 600 mg de rifampicine lyophilisée pour perfusion.
L'emballage contient aussi 1 ampoule de 10 ml de solvant.
Exclusivement réservé à l'usage hospitalier.
Propriétés:
Situation.
La *rifampicine* est un agent antituberculeux de premier choix.
Spectre.
La rifampicine est particulièrement active sur les organismes extracellulaires à croissance rapide, mais présente également une activité bactéricide intracellulaire ainsi qu'une activité bactéricide sur le Mycobacterium tuberculosis à croissance lente et intermittente. Elle est également active sur le M. avium Complex, le M. Kansasii, et le M. leprae.
In vitro, la rifampicine est active sur de nombreux micro-organismes Gram positif et Gram-négatif.
Les espèces sensibles sont les suivantes :
Staphylococcus aureus, S. epidermidis, Streptococcus pyogenes, Neisseria gonorrhoeae, N. meningitidis, Haemophilus influenza, Proteus spp., Escherichia coli, Brucella spp. et Legionella pneumoniae.
Tant les germes producteurs de penicillinases que les germes non producteurs de penicillinases ainsi que les staphylocoques résistants aux bêta-lactamines sont sensibles à la rifampicine.
Type de résistance :
- Une résistance naturelle et acquise a été observée in vitro et in vivo sur Mycobacterium tuberculosis et sur la plupart des bactéries habituellement sensibles.
- Il n'a jamais été signalé à ce jour de résistance plasmidique transférable, ni d'enzyme inactivante.
- La résistance est de type chromosomique en un seul échelon.
- Absence de résistance croisée avec les autres familles d'antibiotiques.
- Les souches résistantes de micro-organismes initialement sensibles se développent moins rapidement si la rifampicine est administrée en association.

Mécanisme d'action :
La rifampicine inhibe l'activité de l'ARN polymérase, dépendant de l'ADN au niveau des cellules sensibles.
Elle interagit spécifiquement avec l'ARN polymérase des bactéries, mais n'inhibe pas cette enzyme chez les mammifères.
La rifampicine pénètre à l'intérieur des phagocytes où elle exerce son activité bactéricide.
Pharmacocinétique :
La rifampicine est facilement absorbée à partir de l'estomac et du duodénum. La résorption est de 100%. Des concentrations sériques maximales de l'ordre de 10 mcg/ml apparaissent environ 2 à 4 heures après administration d'une dose de 10 mg/kg de poids corporel sur un estomac vide.
Chez les sujets normaux, la demi-vie biologique de la rifampicine dans le sérum est atteinte environ 3 heures après administration d'une dose de 600 mg et environ 5,1 heures après administration d'une dose de 900 mg.
Lors d'administration répétées, la demi-vie diminue pour atteindre des valeurs de l'ordre de 2 à 3 heures.
Le temps de demi-vie n'est pas différent chez les sujets présentant une insuffisance rénale, et par conséquent, aucun ajustement posologique n'est requis en cas d'insuffisance rénale.
Après absorption, la rifampicine est rapidement éliminée dans la bile, et une circulation entéro-hépatique s'ensuit.
Au cours de ce processus, la rifampicine subit une désacétylation progressive, de telle manière que pratiquement tout le médicament dans la bile est sous forme désacétylée après une période de 6 heures. Ce métabolite conserve essentiellement toute son activité antibactérienne.
Suite à la désacétylation, la réabsorption intestinale est réduite et l'élimination facilitée. Jusqu'à 30% de la dose est excrétée dans l'urine, dont la moitié environ sous forme inchangée.
L'absorption de la rifampicine est réduite lorsqu'elle est ingérée avec de la nourriture ou des antiacides.
La rifampicine est largement distribuée dans l'organisme, et est présente, à des concentrations thérapeutiques efficaces dans de nombreux organes et fluides du corps, y compris le liquide céphalo-rachidien.
La liaison de la rifampicine aux protéines est d'environ 80%. La majeure partie de la fraction libre est non ionisée et diffuse donc librement dans les tissus.
Indications:
Tuberculose.
La rifampicine est indiquée dans le traitement de la tuberculose, sous toutes ses formes.
Elle doit toujours être utilisée en association avec au moins un autre médicament antituberculeux.
Fréquemment, les régimes utilisés consistent en rifampicine et isoniazide; rifampicine, isoniazide et pyrazinamide (avec ou sans streptomycine ou éthambutol); rifampicine, isoniazide et éthambutol; rifampicine et éthambutol.
Infections à Mycobacterium avium Complex (mycobactéries non chromogènes du groupe III de Runyon) et à M. Kansasii
La rifampicine est indiquée dans ces infections sous toutes leurs formes. Elle doit être utilisée en association avec d'autres médicaments antimycobactériens.
Lèpre
La rifampicine est indiquée pour traiter la lèpre lépromateuse et la lèpre dimorphe, afin de réaliser une conversion de l'état infectieux vers un état non infectieux. La rifampicine doit être utilisée en association avec au moins un autre médicament antilépreux.
Autres infections
Infections graves causées par des micro-organismes sensibles à la rifampicine tels que Staphylococcus aureus, ou S. epidermidis, y compris les germes résistants à la méticilline. Infections causées par les entérocoques.
Afin d'éviter le développement de germes résistants, la rifampicine doit être administrée avec un autre agent antibactérien présentant des propriétés antibactériennes similaires. Le traitement des infections graves telles que endocardite se fait habituellement en milieu hospitalier.
Prophylaxie des infections à méningocoque
La rifampicine est indiquée comme un médicament prophylactique chez des sujets qui entrent en contact avec des personnes ayant une méningite à méningocoque.
La rifampicine n'est pas indiquée dans le traitement de l'infection méningococcique étant donné la possibilité d'émergence rapide d'organismes résistants.
Posologie et mode d'emploi:
La prise orale de la rifampicine doit être faite sur un estomac vide, au moins 30 minutes avant un repas ou 2 heures après un repas.
Un arrêt du traitement s'impose chez les patients présentant des réactions cutanées graves, des réactions hématologiques (tel purpura ou anémie hémolytique), des réactions de type syndrome grippal immuno-allergique, de l'oligurie ou des signes manifestes d'atteinte hépatocellulaire (voir rubrique "Précautions particulières").
Tuberculose et lèpre.
Adulte.
La dose journalière recommandée, en une seule prise est de 10 mg/kg.
La dose journalière habituelle est de 450 mg pour les patients pesant moins de 50 kg, et de 600 mg pour les patients pesant 50 kg ou plus.
Enfant et nourrisson.
La dose recommandée est comprise entre 10 et 20 mg/kg de poids corporel, par jour, sans dépasser la dose de 600 mg/jour.
Dans le traitement de la tuberculose, la rifampicine doit toujours être administrée avec, au moins, un autre médicament antituberculeux, et dans le traitement de la lèpre, elle doit toujours être utilisée en association avec, au moins, une autre médication antilépreuse.
Autres infections causées par des micro-organismes sensibles à la rifampicine.
La dose habituelle est de 15 à 20 mg/kg/jour, répartie en 2 administrations.
La rifampicine doit être donnée avec un autre agent antibactérien présentant des propriétés similaires, afin de prévenir l'émergence de souches résistantes.
Prophylaxie des infections à meningocoque.
Il est recommandé d'administrer la rifampicine 2 fois par jour, pendant 2 jours consécutifs: — chez l'adulte: 600 mg toutes les 12 heures pendant 2 jours; — chez l'enfant âgé d'un an ou plus âgé: 10 mg/kg toutes les 12 heures pendant 2 jours; — chez l'enfant âgé de 3 mois et jusqu'à un an: 5 mg/kg toutes les 12 heures pendant 2 jours.
La rifampicine pour perfusion est indiquée lorsque, sur l'avis du médecin, le traitement oral est impossible.
La Rifadine 600 I.V. pour perfusion est prête à l'emploi après avoir introduit, de manière aseptique, le contenu de l'ampoule de solvant dans le flacon de rifampicine et après l'avoir agité énergiquement et sans interruption pendant 30 secondes environ. Lorsque la poudre est complètement dissoute et que la mousse a disparu, la solution doit immédiatement être diluée dans 500 ml (pour 600 mg de rifampicine) d'une solution glucosée à 5 % ou à défaut, dans du sérum physiologique.
Ne pas mélanger d'autres médicaments à la perfusion. Il est conseillé d'administrer l'infusion sur une durée de 2 à 3 heures. Les préparations doivent être utilisées endéans les 6 heures.
Contre-indications:
La rifampicine est contre-indiquée en présence d'une altération de la fonction hépatique modérée à sévère, chez les patients présentant des antécédants d'hypersensibilité aux rifamycines ainsi qu'en cas de porphyrie (voir "Précautions particulières").
Effets indésirables:
- Les réactions survenant après un régime posologique quotidien ou intermittent consistent en:
Des *réactions cutanées* peu intenses et bien limitées, ne semblant pas être des réactions d'hypersensibilité, peuvent survenir. En général, il s'agit de rougeurs et démangeaisons avec ou sans rash et urticaire.
Des réactions cutanées d'hypersensibilité plus sévères peuvent rarement apparaître. Une réaction pemphigoïde, un érythème multiforme incluant un syndrome de Stevens-Johnson, une érythrodermie bulleuse avec épidermolyse et une vasculite allergique peuvent rarement apparaître.
Des *réactions gastro-intestinales*, telles que anorexie, nausées, vomissements, gêne abdominale et diarrhées. On a rapporté l'apparition de cas de colite pseudomembraneuse lors d'un traitement par la rifampicine.
Une *hépatite* peut être induite par la rifampicine; les tests fonctionnels hépatiques doivent être contrôlés (voir "Précautions particulières").
Réactions hématologiques : une thrombocytopénie avec ou sans purpura peut survenir, habituellement associée à un traitement intermittent; celle-ci est réversible si l'administration du médicament est arrêtée dès l'apparition du purpura. Une hémorragie cérébrale et des décès ont été rapportés lorsque l'administration de rifampicine fut poursuivie ou réinstaurée après l'apparition du purpura. On a rapporté l'apparition d'éosinophilie et de leucopénie chez un petit pourcentage de patients. Une coagulation intravasculaire disséminée a été rarement rapportée.
Réactions neurologiques : une psychose a été rarement rapportée.
Réactions musculaires : une faiblesse musculaire et de la myopathie ou myalgie ont été rapportées chez un petit pourcentage de patients.
Corps en général : un oedème a été rapporté chez un petit pourcentage de patients.
Réactions endocriniennes :
-on a observé de rares cas d'insuffisance surrénale chez des patients avec fonction surrénalienne compromise
-des troubles occasionnels du cycle menstruel ont été rapportés chez des femmes recevant un traitement antituberculeux de longue durée par un régime contenant de la rifampicine, et plus particulièrement lors de l'utilisation concomitante de contraceptifs oraux.
- Les accidents, survenant habituellement lors d'un régime posologique intermittent et vraisemblablement d'origine immunologique, comprennent :
?? Un "*syndrome grippal*", consistant en épisodes de fièvre, de frissons, de céphalées, de vertiges et d'ostéalgies.
?? de la dyspnée et du sifflement;
?? une diminution de la pression sanguine et un choc;
?? une anémie hémolytique aiguë;
?? réaction anaphylactique et oedème de Quincke;

une insuffisance rénale aiguë, habituellement due à une nécrose tubulaire aiguë ou à une néphrite interstitielle aiguë;
- La rifampicine peut produire une coloration rougeâtre de l'urine, des crachats et des larmes, ce dont le patient sera averti. Les lentilles de contact souples et les prothèses

dentaires peuvent être colorées de manière permanente. De la xanthochromie du LCR a été rapportée.

Précautions particulières:

Les patients présentant une diminution de la fonction hépatique ne recevront de la rifampicine qu'en cas de nécessité et, si c'est le cas, avec prudence et sous surveillance médicale étroite.

Chez ces patients, un contrôle soigneux de la fonction hépatique, en particulier des SGPT (ALAT) et des SGOT (ASAT) doit être pratiqué avant l'instauration du traitement et ensuite toutes les 2 à 4 semaines pendant le traitement. Si des signes d'altération hépatocellulaire apparaissent, la rifampicine sera arrêtée.

Dans certains cas, une hyperbilirubinémie, résultant d'une compétition au niveau cellulaire entre la rifampicine et la bilirubine pour les voies excrétrices du foie, peut survenir en début de traitement.

Un rapport isolé montrant une augmentation isolée des taux de bilirubine et/ou des transaminases ne constitue pas, en lui-même, une indication pour interrompre le traitement. De préférence, la décision sera prise après répétiton des tests, suivant l'évolution des taux et conjointement à la situation clinique du patient.

Les adultes traités pour la tuberculose par la rifampicine doivent passer un contrôle préalable des enzymes hépatiques, de la bilirubine, de la créatinine sérique, de la numération globulaire et de la numération plaquettaire. Les patients doivent ensuite être revus au moins une fois par mois et être interrogés de manière spécifique sur les symptomes associés aux effets indésirables. Tous les patients présentant des anomalies doivent avoir un suivi avec tests de laboratoire si nécessaire.

Une hépatite fulminante a été rapportée chez des patients ayant pris de la rifampicine et de l'isoniazide ou ayant débuté la combinaison peu après avoir reçu une anesthésie générale, en particulier avec halothane (voir rubrique “Interactions”).

Etant donné la possibilité de réactions immuno-allergiques (voir "Effets indésirables") pouvant survenir lors d'une administration intermittente (moins de 2 à 3 fois par semaine), une surveillance médicale très stricte est à conseiller.

Les patients doivent être mis en garde contre l'interruption du traitement, étant donné la possibilité d'apparition de ces accidents.

Comme mentionné plus bas, la rifampicine présente des propriétés d'induction enzymatiques qui peuvent accroître le métabolisme de substrats endogènes comprenant les hormones surrénaliennes, les hormones thyroïdiennes et la vitamine D. Des rapports isolés d'exacerbation de porphyrie ont été mis en relation avec l'administration de rifampicine comme résultat de l'induction de la synthétase d'acide delta-amino-lévulinique.

La Rifadine 600 I.V. est destinée à l'administration intraveineuse uniquement. Elle ne doit pas être administrée par voie intramusculaire ou souscutanée. Il faut éviter toute extravasation durant l'injection : des irritations locales et des inflammations par infiltration extravasculaire de la perfusion ont été observées. Dans un tel cas, la perfusion doit être interrompue et reprise à un autre endroit.

Un arrêt du traitement s'impose chez les patients présentant des réactions cutanées graves, des réactions hématologiques (tel purpura ou anémie hémolytique), des réactions de type syndrome grippal immuno-allergique, de l'oligurie ou des signes manifestes d'atteinte hépatocellulaire (voir rubrique “Effets indésirables”). Après l'arrêt du médicament, le patient devra être traité sur base individuelle dicté par l'état clinique.

Grossesse et allaitement:

On a démontré que la rifampicine, administrée à larges doses, est tératogène chez les rongeurs.

La rifampicine passe la barrière placentaire et apparaît dans le sang du cordon : l'effet de la rifampicine ou d'autres antituberculeux sur le foetus n'est cependant pas connu.

Il n'existe pas de données connues concernant l'effet potentiel à long terme sur la fertilité.

Il n'y a pas d'études bien contrôlées avec la rifampicine chez la femme enceinte. C'est pourquoi, la rifampicine ne sera pas utilisée chez la femme enceinte, ou susceptible de l'être, que si le bénéfice potentiel justifie le risque éventuel pour le foetus.

Lorsqu'elle est administrée au cours des dernières semaines de la grossesse, la rifampicine peut induire des hémorragies postnatales chez la mère et l'enfant, pour lesquelles un traitement par la vitamine K peut être indiqué. Des tests de coagulation appropriés doivent dès lors être effectués lorsque le médicament est utilisé au cours du dernier trimestre.

La rifampicine est excrétée dans le lait maternel et les nourrissons ne doivent être nourris au sein d'une patiente recevant de la rifampicine que si le médecin estime que le bénéfice potentiel l'emporte sur le risque éventuel pour le nourrisson.

Interactions:

La rifampicine induit certains enzymes du cytochrome P-450. L'élimination de médicaments métabolisés par la même voie que la rifampicine peut être accrue lorsqu'ils sont administrés de manière concomitante. La posologie des médicaments métabolisés par ces enzymes peut nécessiter des ajustements au début ou lors de l'arrêt d'un traitement concomitant avec la rifampicine pour maintenir les taux plasmatiques thérapeutiques optimum.

La rifampicine possède des propriétés d'induction enzymatique; elle peut accélerer le métabolisme et peut réduire l'activité de certains médicaments. Ces médicaments peuvent comprendre des anticonvulsivants (par ex. phénytoïne), des anticoagulants (par ex: warfarin), des antifongiques (par ex. fluconazole, itraconazole, ketoconazole), des barbituriques, des beta-bloquants, des benzodiazepines (par ex. diazepam) la doxycycline, les fluoroquinolones, les antagonistes calciques, (par ex. diltiazem, nifédipine, vérapamil) des corticostéroïdes, le chloramphénicol, la clarithromycine, le clofibrate, des immunodépresseurs (par ex. la ciclosporine, l'azathioprine, le tacrolimus) les préparations digitaliques, des antiarythmiques (par ex. disopyramide, mexiletine, quinidine, tocaînide), les contraceptifs hormonaux systémiques (contraceptifs oraux) , les agents hypoglycémiants oraux (sulfonylurée), la lévothyroxine, la dapsone, les narcotiques analgésiques (par ex. méthadone), les progestines, la quinine, la théophylline, les antidépresseurs tricycliques (par ex. amitriptyline, nortriptyline) et la zidovudine.

Il peut s'avérer nécessaire d'ajuster la posologie de ces médicaments lorsqu'ils sont administrés en même temps que la rifampicine.

Les patientes utilisant des contraceptifs hormonaux systémiques (tels les contraceptifs oraux) doivent être averties de passer à une méthode non hormonale du contrôle de naissance lors d'un traitement par la rifampicine.

L'hépatotoxicité de l'isoniazide et de l'halothane est augmentée par la rifampicine. La prescription concomitante d'autres inducteurs enzymatiques par exemple, au cours d'une anesthésie générale, augmente encore la toxicité de l'association isoniazide - rifampicine. L'anesthésiste doit toujours être prévenu de l'administration de ces médicaments. L'administration concomitante de rifampicine et d'halothane doit être évitée. Les patients traités par rifampicine et isoniazide ensembles doivent être spécialement surveillés pour hépatotoxicité. (voir rubrique “Précautions particulières”).

Lorsqu'administrés simultanément, on observe une diminution des concentrations d'atovaquone et une augmentation des concentrations de rifampicine. L'administration concomitante de kétoconazole et de rifampicine entraîne une diminution des concentrations des deux produits. L'administration concomitante d'énalapril et de rifampicine a entraîné une diminution des concentrations d'énalaprilat, le métabolite actif de l'énalapril. Des adaptations des doses sont nécessaires lorsque requises par l'état du patient.

Lorsque la rifampicine est prise avec de l'acide para-aminosalicylique (P.A.S.), les taux sériques de rifampicine peuvent diminuer. C'est pourquoi, ces médicaments doivent être pris à 4 heures d'intervalle au moins.

On a montré que les antiacides interfèrent avec l'absorption de la rifampicine. Les doses quotidiennes de rifampicine doivent être administrées au moins 1 heure avant la prise d'antiacide.

Les diabètes peuvent devenir plus difficile à maîtriser.

Intreractions avec les tests de laboratoires :

On a mis en évidence que les taux thérapeutiques de rifampicine inhibent les déterminations microbiologiques standard de l'acide folique et de la vitamine B12 sériques. C'est pourquoi, d'autres méthodes de détermination doivent être prises en considération.

On a rapporté une élévation transitoire de la BSP et de la bilirubinémie. C'est pourquoi, ces examens doivent être réalisés avant la prise matinale de la rifampicine.

Les tests de recherche d'opiacés peuvent être perturbés par l'utilisation de rifampicine lorsqu'on utilise la méthode KIMS (Kinetic Interaction of Microparticles on Solution). Des tests de confirmation tels la chromatographie gazeuse ou spectrométrie de masse doivent être effectués.

Surdosage:

Des nausées, vomissements, douleur abdominale, prurit, maux de tête, et léthargie accrue vont probablement se manifester peu de temps après l'absorption aigüe; une perte de connaissance peut survenir en cas d'affection hépatique grave. Une augmentation transitoire des enzymes hépatiques et/ou de la bilirubine peut se produire. Une coloration brun-rouge ou orangée de la peau, des urines, de la salive, des larmes, des fèces se produira dont l'intensité est proportionnelle à la quantité ingérée.

De l'oedème facial ou périorbital a également été rapporté chez des enfants. De l'hypotension, une tachycardie sinusale, des arythmies ventriculaires, des convulsions et arrêts cardiaques ont été rapportés dans certains cas fatals.

La dose létale aiguë ou toxique minimale n'est pas clairement établie. Cependant, des cas de surdosage aigu non fatal ont été rapportés chez des adultes avec des doses allant de 9 à 12 g de rifampicine. Des cas de surdosage aigu fatal ont été rapportés chez des adultes avec des doses allant de 14 à 60 g. De l'alcoolisme ou des antécédents d'alcoolisme étaient inclus dans certains de ces rapports. Des cas de surdosage non fatal ont été rapportés chez des enfants âgés de 1 à 4 ans avec 100mg/kg en une à deux doses.

Bien que ceci n'ait jamais été observé chez l'homme, les études chez l'animal suggèrent une action neuro-dépressive possible, lors de l'utilisation de très fortes doses de rifampicine

En cas de surdosage avec la rifampicine, un lavage gastrique doit être réalisé aussi rapidement que possible. Des mesures intensives de soutien doivent être instaurées et les symptômes individuels traités dès qu'ils apparaissent. Un traitement antiémétique peut être nécessaire pour maîtriser les nausées et vomissements graves. Une diurèse active est indiquée pour favoriser l'excrétion du médicament. Une hémodialyse peut être recommandée chez certains patients.

Conservation:

A température ordinaire (15 - 25°C).

Conserver les médicaments hors de portée des enfants.

Validité

La date de péremption figure sur l'emballage en regard du sigle "Ex". : (mois/année). Le médicament est périmé le premier jour du mois indiqué.

Délivrance:

Sur prescription médicale.

Dernière mise à jour de la notice:

le 14 novembre 2000.

Prix:

caps. 100 x 150 mg : € 39,99 (Af Bf); caps. 50 x 300 mg : € 39,99 (Af Bf); fl.perf.lyoph. 1 x 600 mg / 10 ml : hop (Ah Af/Bh Bf)

R/